

Kaj Ekström, Annika Lönnberg ja Olli Anttonen

Terve sydämisen migreenipotilaan sydäninfarkti

Migreenikohtausten hoitoon tarkoitettujen triptaanien vaikutusmekanismi perustuu aivoverisuonten supistumiseen. Supistumista voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä myös sepelvaltimoissa. Triptaanit voivat aiheuttaa ohimeneviä rintatuntemuksia, jotka eivät kuitenkaan juuri koskaan liity sydänlihaksen hapenpuutteeseen. Vakavia sydänperäisiä haittavaikutuksia on kuvattu triptaanihoidon yhteydessä, mutta niitä pidetään äärimmäisen harvinaisina. Sepelvaltimotauti on kuitenkin triptaanien käytön vasta-aihe. Kuvaamme potilastapauksen, jossa tsolmitriptaanin liikkakäyttö aiheutti aiemmin terveysydämislle migreenipotilaalle sepelvaltimospasmin ja sydäninfarktin.

Triptaanit ovat lääkkeitä, joita käytetään yleisesti migreenin kohtauslääkkeinä. Niiden teho perustuu serotoniinin $5HT_{1B/1D}$ -agonismiin ja sen aiheuttamaan aivoverisuonten supistumiseen. Valtimospasmi voi hyvin harvoin ilmentyä myös sepelvaltimoissa, mikäli näitä $5-HT_{1B/1D}$ -reseptoreita esiintyy sepelvaltimoissa tai jos lääkkeen affiniteetti reseptoriin on poikkeuksellisen suuri (1). Kliinisesti merkityksellinen sepelvaltimospasmi ja siitä aiheutuva sydäninfarkti on kuitenkin hyvin harvinaisen (2). Suurin osa triptaanien käytön aikaisista rintatuntemuksista on lieviä, eivätkä ne selity iskemiällä (2,3). Sepelvaltimotautia pidetään kuitenkin triptaanihoidon vasta-aiheena (2,3). Tsolmitriptaanin suurin suositeltu vuorokausiannos on 10 mg, eikä päivittäistä käyttöä suositella triptaanipäänsäryn riskin vuoksi (4). Kuvaamme tsolmitriptaanin aiheuttaman sepelvaltimospasmin ja siitä seuranneen sydäninfarktin potilaalla, jolla ei todettu sepelvaltimotautia tai merkittäviä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä.

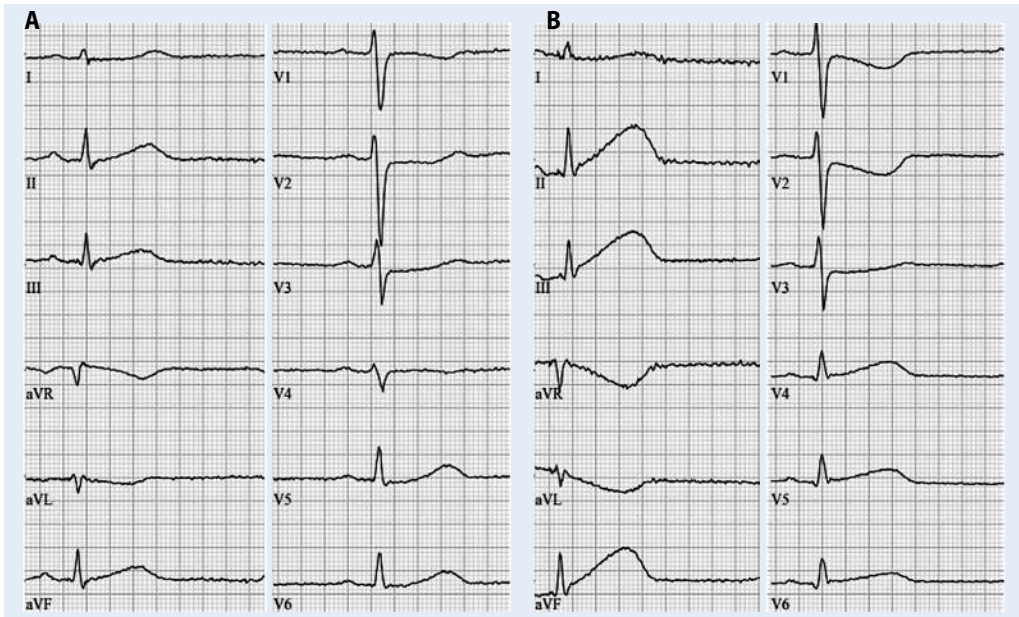
Oma potilas

Tupakoimaton 57-vuotias nainen hakeutui ensiapupoliklinikkaan muutamaa tuntia aiemmin alkaneen rintakivun vuoksi. Auratonta migreeniä lukuun otta-

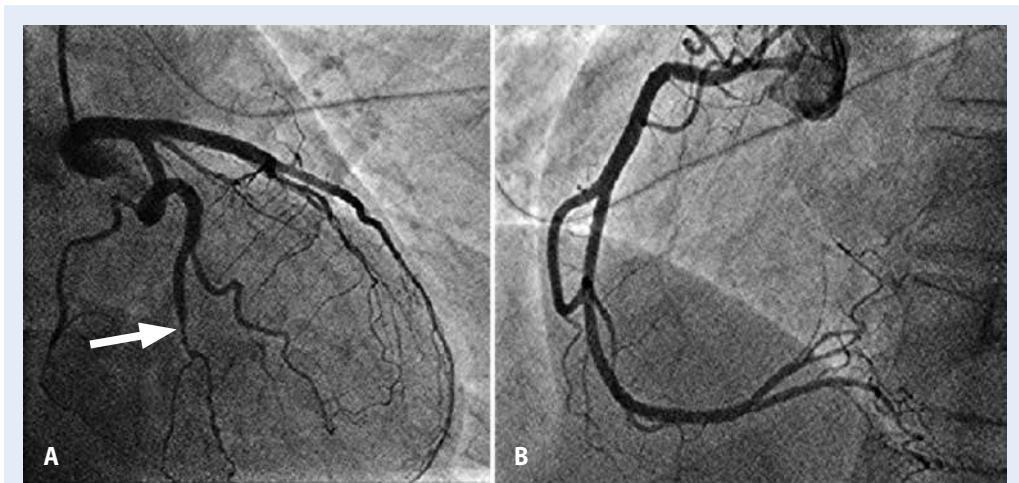
matta nainen oli ollut terve, eikä hänellä ollut merkittäviä sepelvaltimotaudin riskitekijöitä. Viimeisen neljän kuukauden ajan migreenin kohtauslääkkeenä oli ollut suun kautta otettava tsolmitriptaani. Edellisen kahden viikon ajan hän oli käyttänyt hankalien toistuvien migreenikohtausten vuoksi tsolmitriptaania lähes päivittäin 5–10 milligramman annoksin. Mitään tunnettuja tsolmitriptaanin vasta-aiheita (hemipleginen tai basilaarinen migreeni, iskeeminen sydänsairaus, aiempi aivoverenkiertohäiriö, maksan vajaatoiminta tai hankala hypertensio) potilaalla ei ollut aiemmin todettu.

Päivystyspoliklinikassa potilas oli hemodynaamisesti stabiili ja verenpaine oli 132/82. Ensimmäisessä 12-kytkentäisessä EKG:ssä (KUVA 1A) nähtiin sinusrytmi 70/min ja pientä ST-tason laskua anteriorisissa rintakytkennoissa. Ensiapupoliklinikassa tehdyssä sydämen kaikukuvauksessa ei nähty paikallisia seinämäliikehäiriöitä, nestettä sydänpussissa tai läppävikoja. Noin 30 minuutin kuluttua potilas ilmoitti kivun lisääntyneen huomattavasti. Uudessa EKG:ssä todettiin laaja-alaiset inferolateraaliset ST-tason nousut (KUVA 1B). Potilas siirrettiin sydäntoimenpideyksikköön välitöntä sepelvaltimoiden varjoainekuvausta varten. Ennen toimenpidettä potilaalle annettiin suun kautta aspiriinia 250 mg ja tikagrelolia 180 mg sekä suonensisäisesti 40 mg:n bolus enoksapariinia.

Sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa ei nähty ateroskleroottisia sepelvaltimoahtaumia, mutta vasemman kiertävän haaran kookkaahkossa sivuhaarassa (LOM) nähtiin äkillinen kaliiberin kaventuminen, jonka katsottiin viittaavan verisuonispasmiin (KUVA 2, nuoli). Vastaavanlainen muutos nähtiin lievempänä myös itse kiertävän haaran distaaliosissa. Toimenpiteen yhteydes-



KUVA 1. A) Tulovaiheessa otettu 12-kanavainen EKG (50 mm/s). Lievää ST-tason laskua on nähtävillä anteriorisissa rintakytkennoissä. B) 12-kanavainen EKG (50 mm/s) 30 minuuttia myöhemmin. Selvä inferolateraalinen ST-tason nousu on nähtävillä.

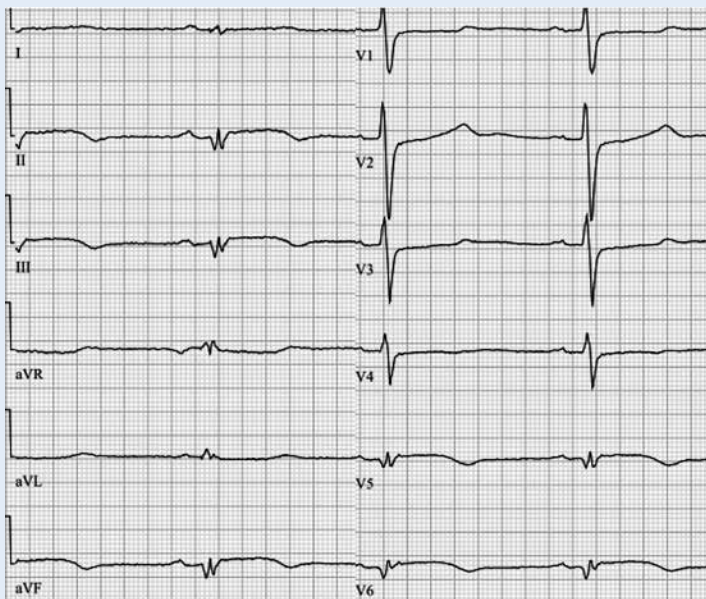


KUVA 2. Sepelvaltimoiden varjoainekuvasuositus. A) Vasen sepelvaltimo. Vasemman kiertävän haaran kookkaassa marginaalihaarassa (LOM) nähdään äkillinen kaliiberin kaventuminen, mikä sopii spasmin aiheuttamaksi (nuoli). B) Oikeassa sepelvaltimossa ei nähdä spasmiin sopivia muutoksia.

sä annetulla sepelvaltimon sisäisellä nitraatilla ei ollut vaikutusta spasmiin. Potilas siirrettiin sydänvalvonta-osastolle ja lääkeykseen lisättiin suun kautta otettava kalsiumkanavan salpaaja. Kipua lääkittiin suonensisäisellä morfiinilla.

Seuraavaan aamuun mennessä potilaan rintakipu oli poissa. Troponiini I:n pitoisuus nousi merkittävästi

ja oli suurimmillaan 23,98 µg/l (viitealue alle 0,02 µg/l). Kontrollisydänfilmissä nähtiin selvät inferolateraaliset Q-aallot (**KUVA 3**). Sydämen kaikukuvaus uusittiin. Siinä nähtiin uutena löydöksenä selkeä inferolateraalinen supistumishäiriö. Kokonaisuudessaan vasemman kamion pumppauskyky oli kuitenkin vielä normaali. Sepelvaltimoiden varjoainekuvasuosituksessa näkymättömien



KUVA 3. Seuraavana aamuna otettu 12-kanavainen EKG (50 mm/s).

ateroskleroottisten seinämämuutosten poissulkemiseksi ja verisuonispasmin laukeamisen kontrolloimiseksi potilaalle päätettiin tehdä sepelvaltimoiden varjoainetehostein tietokonetomografia (TT). Minkäänlaisia ateroskleroottisia muutoksia ei havaittu. Minkäänlaisia spasmiin viittaavia muutoksiakaan ei enää ollut nähtävissä (**KUVA 4**, nuoli). Potilas kotiutettiin hyväkuntoisena ja kaikkien triptaanien käyttö kiellettiin. Neurologi aloitti potilaalle natriumvalproaatin migreenin estolääkitykseksi.

Kuukauden kuluttua seurantakäynnillä potilas kertoi voineensa hyvin, eikä rintakipu- tai sydämen vajaatoimintaoireita ollut esiintynyt. Inferolateraalinen supistumishäiriö nähtiin edelleen sydämen kaikukuvauksessa, mutta löydös oli lievempi. Sydänfilmissä aiemmin havaitut Q-aallot olivat ennallaan.

Pohdinta

Triptaanien aiheuttamat sepelvaltimoverenkierron vaikutukset on tunnettu jo 1990-luvun alusta asti, kun triptaanit tulivat käyttöön (5,6). MacIntyren ym. julkaisemassa tutkimuksessa 10 koehenkilöllä todettiin varjoainekuvauksessa suonensisäisen sumatriptaanin seurauksena merkittävä sepelvaltimoiden läpimitan pieneneminen lumelääkkeeseen verrattuna (5). Sepelvaltimospasmin aiheuttama sydäninfarkti on kuitenkin äärimmäisen harvina-

nen ilmiö. Hiljattain julkaistussa systemoidussa katsauksessa löydettiin ainoastaan kolme tapaus-verrokkitutkimusta ja yksi takautuva kohorttitutkimus, jotka käsittelivät triptaanien ja ergotamiinien sydän- ja verisuoniriskejä (7).



KUVA 4. Sepelvaltimoiden tietokonekuvaukslöydös. Sama projektio kuin kuvassa 2A. Marginaalihaaran spasmia ei enää ole havaittavissa. Subkliininenkin sepelvaltimotauti on suljettu pois, sillä ateroskleroottisia kalkkiutumia ei tutkimuksessa havaittu.

Missään näistä tutkimuksista ei todettu selvästi suurentunutta, triptaanien käyttöön liittyvää sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä, vaikka kirjoittajat totesivatkin, ettei muutamien vertaillevien tutkimusten pohjalta voida tehdä vankkoja päätelmiä.

Smith ym. julkaisivat vuonna 2011 tutkimuksen, jossa kirjallisuushaun perusteella löytyi 15 tapausselostusta, jossa kuvattiin triptaaneja käyttävien migreenipotilaiden sydäninfarkteja (8). Seitsemässä tapauksessa ei todettu sepelvaltimotautiin viittaavia löydöksiä varjoainekuvauksessa. Verisuonispasmiä epäiltiin kaikissa näissä tapauksissa todennäköisimmäksi sydäninfarktin aiheuttajaksi, vaikka selvää spasmi-löydöstä ei saatu kuvantamisella esiin.

Kliinisen haittatapahtuman yhteydessä lääkkeen aiheuttaman haittavaikutuksen todennäköisyyttä voidaan arvioida Naranjon algoritmilla (9). Potilaamme sai tällä algoritmilla 7 pistettä, mikä viittaa ”todennäköiseen lääkkeen aiheuttamaan haittavaikutukseen” (0 = epätodennäköinen lääkehaittavaikutus; 1–4 = mahdollinen; 5–8 = todennäköinen; vähintään 9 = varma lääkehaittavaikutus).

Potilastapauksessamme sepelvaltimospasmin laukeaminen osoitettiin eri kuvantamistavalla kuin millä se diagnosoitiin (kajoava varjoainekuvaus vs sepelvaltimoiden tietokone-tomografia). Näiden kahden tavan suora keskinäinen vertailu ei ole vakiintunut käytäntö. Ihanteellisessa tilanteessa spasmin häviäminen osoitettaisiin uudella sepelvaltioiden varjoainekuvauksella. Uutta kajoavaa toimenpidettä ei kuitenkaan tässä tapauksessa pidetty oikeutettuna. Kokeneen radiologin arvioimana sepelvaltimot olivat tietokonetomografiassa täysin normaalit, kalkkiutumista kuvaava Agatston pisteytys oli 0. Tietokonetomografialla saatiin potilaan sepelvaltimoiden tilasta kliinisesti hyödyllistä lisätietoa sen arviointiin, tarvitsee-ko potilas sepelvaltimotaudin lääkehoitoa.

Triptaanien lisäksi muitakin sepelvaltimoiden spasmia aiheuttavia tekijöitä tunnetaan. Esimerkiksi tupakoinnin, kylmälle altistumisen, voimakkaan fyysisen rasituksen, hyperventiloinnin sekä amfetamiinin tai kokaiinin käytön on kuvattu aiheuttavan sepelvaltimoiden spasmia (10). Potilaamme kohdalla mikään

näistä tekijöistä ei vaikuttanut todennäköiseltä spasmin aiheuttajalta, vaikkakaan migreenikohtauksesta aiheutuneen kivun laukaisemaa hyperventilaation roolia tapahtumaketjussa ei voida varmasti sulkea pois.

Triptaanien liikkäytöstä on kyse silloin, kun päivittäinen käyttö on jatkunut yli 10 vuorokautta (3). Potilaamme lähes päivittäinen tsolmitriptaanin käyttö oli jatkunut noin kahden viikon ajan ennen sairaalaan joutumista, mikä selvästi ylittää suositukset. Miljoonat ihmiset käyttävät päivittäin triptaaneja migreenilääkkeenä. Näin laaja-alaisen altistumisen ja pitkän käyttökokemuksen perusteella voidaan todeta, että triptaanit ovat varsin turvallisia, jos annokset ovat suositusten mukaisia eikä potilaalla ole käytön vasta-aiheita.

Potilaamme on tietääksemme ensimmäinen raportoitu tapaus, jossa aiemmin terveysydämisellä potilaalla ilmeni triptaanin käytön aikana sydäninfarkti, jonka syyksi paljastui varjoainekuvauksessa näkyvä sepelvaltimon spasmi.

Lopuksi

Sepelvaltimon spasmi on harvinainen mutta tunnettu migreenilääkkeinä käytettyjen triptaanien haittavaikutus. Tämän vuoksi triptaanit ovat vasta-aiheisia sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla. Kuvaamallamme potilaalla sepelvaltimotauti suljettiin pois sekä sepelvaltimoiden varjoainekuvauksella että sepelvaltimoiden tietokonekuvauksella. Spasmin mahdollisuus tulee ottaa huomioon kaikilla triptaaneja käytävillä migreenipotilailla, joiden oirekuva viittaa akuuttiin sepelvaltimotautikoh-
taukseen. ■

KAJ EKSTRÖM, LL, kardiologiaan erikoistuva lääkäri

ANNIKA LÖNNBERG, kardiologian erikoislääkäri

VIRPI SALO, radiologian erikoislääkäri

OLLI ANTTONEN, LT, kardiologian erikoislääkäri

Päijät-Hämeen keskussairaala, sisätautiklinikka

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Edvinsson L, Uddman E, Wackenfors A, Davenport A, Longmore J, Malmjö M. Triptan-induced contractile (5-HT_{1B} receptor) responses in human cerebral and coronary arteries: relationship to clinical effect. *Clin Sci (Lond)* 2005;109:335–42.
2. Dodick D, Lipton RB, Martin V, ym. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004;44:414–25.
3. Migreeni [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 4.9.2015]. www.kaypa-hoito.fi.
4. Limmroth V, Kazarawa Z, Fritsche G, Diener HC. Headache after frequent use of serotonin agonists zolmitriptan and naratriptan. *Lancet* 1999;353:378.
5. Macintyre PD, Bhargava B, Hogg KJ, Gemmill JD, Hillis WS. The effect of i.v. sumatriptan, a selective 5-HT₁-receptor agonist on central haemodynamics and the coronary circulation. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:541–6.
6. MacIntyre PD, Bhargava B, Hogg KJ, Gemmill JD, Hillis WS. Effect of subcutaneous sumatriptan, a selective 5HT₁ agonist, on the systemic, pulmonary, and coronary circulation. *Circulation* 1993;87:401–5.
7. Roberto G, Raschi E, Piccinni C, ym. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia* 2015; 35:118–31.
8. Smith M, Golwala H, Lozano P. Zolmitriptan induced acute coronary syndrome: a unique case. *Am J Ther* 2011;18:e153–6.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, ym. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239–45.
10. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation* 2011; 124:1774–82.

SUMMARY

Myocardial infarction in a patient free of coronary artery disease

Triptans are widely used for treating migraine attacks. Their mechanism of action is attributable to cerebrovascular vasoconstriction. Vasoconstriction can occur also in the coronary arteries. Mild chest symptoms not related to myocardial ischemia have been reported among triptan users. Severe cardiovascular events have also been reported, but they are extremely rare. There are few observational studies focusing on the cardiovascular risks of triptans. Triptans are nevertheless considered contra-indicated in patients with coronary artery disease. We report a case of zolmitriptan-induced myocardial infarction in a patient free of coronary artery disease.